PCT WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7 :		(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/40236
A61K 31/337, 9/107	A1	(43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 13. Juli 2000 (13.07.00)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/00007

(22) Internationales Anmeldedatum: 3. Januar 2000 (03.01.00)

(30) Prioritätsdaten:
199 00 054.9 4. Januar 1999 (04.01.99) DE

(71)(72) Anmelder und Erfinder: DIETL, Hans [DE/DE]; Eichendorffstrasse 33, D–83043 Bad Aibling (DE).

(74) Anwalt: BEHNISCH, Werner; Reinhard, Skuhra, Weise & Partner GbR, Postfach 44 01 51, D–80750 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KR, KZ, LT, LU, LV, MK, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SE, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht
Mit internationalem Recherchenbericht.
Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

(54) Title: STABILE AND STERILE EMULSION WHICH CONTAINS TAXANES, AND METHOD FOR THE PRODUCTION THEREOF

(54) Bezeichnung: TAXANE ENTHALTENDE STABILE UND STERILE EMULSION UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

(57) Abstract

The invention relates to a method for producing a pharmaceutical preparation which contains taxanes and which is provided in the form of a stabile and sterile oil–in–water emulsion. The oil–in–water emulsion is characterized in that it contains at least one taxane, at least one triglyceride of fatty acids with 4–24 carbon atoms, 3–sn–phosphatidylcholine and/or phosphatidylethanolamine, alkaline–salts of free fatty acids, and water. However, said oil–in–water emulsion contains essentially no synthetic non–ionic emulsifiers.

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung offenbart ein Verfahren zur Herstellung einer Taxane enthaltenden pharmazeutischen Zubereitung in Form einer stabilen und sterilen Öl–in–Wasser Emulsion, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie zumindest ein Taxan, zumindest ein Triglycerid von Fettsäuren mit 4–24 Kohlenstoffatomen, 3–sn–Phosphatidylcholin und/oder Phosphatidylethanolamin, Alkalisalze freier Fettsäuren und Wasser, jedoch im wesentlichen keine synthetischen nicht–ionischen Emulgatoren, enthält.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland			TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	MX	Mexiko		
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CM	Kamerun			PL	Polen		
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dänemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

Taxane enthaltende stabile und sterile Emulsion und Verfahren zu ihrer Herstellung

Beschreibung

Hintergrund der Erfindung

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung einer Taxane enthaltenden pharmazeutischen Zubereitung in Form einer stabilen und sterilen Emulsion, sowie die nach diesem Verfahren hergestellte pharmazeutische Zubereitung und deren Verwendung, insbesondere zur intravenösen Applikation.

Taxane sind anticancerogene Arzneimittel, die strukturell einen Taxankern besitzen, der aus einem Diterpen-Kohlenstoffgerüst besteht. (M. T. Huizing et al. : Cancer Investigation Bd 13, S. 381-404 (1995)).

Seine wichtigsten Vertreter sind Paclitaxel und Docetaxel.
Taxane werden bei oraler Verabreichung unzureichend resorbiert und werden daher intravenös appliziert. Taxane sind nur wenig wasserlöslich. Dies führt zu Problemen in der Anwendung, da eine einfache wasserlösliche Zubereitung nicht möglich ist. Die bisher verwendeten intravenösen Applikationen von Taxanen enthalten als Lösungsmittel größere Mengen an künstlichen (synthetischen) Emulgatoren, insbesondere an nicht-ionischen Emulgatoren wie Polyoxyethylen-Rizinusöl oder Polysorbat. Da Taxane in Alkohol löslich sind, enthalten die verwendeten pharmazeutischen Formulierungen auch Alkohol zur Erhöhung der Löslichkeit der Taxane in der pharmazeutischen Formulierung.
Die vorliegenden pharmazeutischen Formulierungen sind mit zahlreichen schwerwiegenden Nachteilen verbunden, da bei der Gabe der pharmazeutisch wirksamen Mengen von Taxanen gleichzeitig große Mengen an diesen unphysiologischen Emulgatoren und Alkohol verabreicht werden.

Die verwendeten unphysiologischen Emulgatoren können schwere anaphylaktische Schockzustände auslösen. Um die Häufigkeit und Schwere von Schockzuständen zu verringern, ist eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und H_2-Antagonisten notwendig. Trotzdem treten immer noch Schockzustände auf. Die Emulgatoren sind außerdem nephrotoxisch, zelltoxisch und kardiotoxisch. Sie haben einen nachteiligen Einfluß auf die Pharmakokinetik und der Verteilung der Taxane im Organismus und verringern sogar deren klinische Wirksamkeit. Alkohol ist lebertoxisch und darf bei alkoholabhängigen Patienten nicht eingesetzt werden. Zudem bereiten die Formulierungen Probleme mit der Handhabung, da sie vor der Anwendung mit anderen Infusionslösungen wie z. B. Kochsalz, Glukose verdünnt werden müssen. Dies führt zu Problemen mit der Stabilität, da zumindest ein Teil des Wirkstoffes ausfallen kann. Daher muß die Lösung vor der Anwendung filtriert werden.

Da die für Taxane verwendeten Lösungsmittel einen wichtigen Anteil an den Nebenwirkungen der Taxane bzw. ihrer Wirksamkeit haben, ist die Entwicklung alternativer, verbesserter Darreichungsformen, die insbesondere keine oder nur geringe Mengen an nicht-ionischen Emulgatoren enthalten sollen, von entscheidender Bedeutung und eine pharmazeutische Herausforderung (vgl. dazu: J. M. Meerum Terwogt et al. : Alternative formulation of paclitaxel. Cancer Treatment Reviews **23**, 87-89 (1997) sowie J. D. Adams et al. : Taxol: A History of Pharmaceutical Development and Current Pharmaceutical Concerns. Monogr. Natl. Cancer Invest. **15**, 141-147 (1993); J. D. Jonkman-deVries et al. : Pharmaceutical Development of (Investigational) Anticancer Agents for Parenteral Use - A Review. Drug Develop. Indust. Pharmacy **22**, 475 (1996)).

Im folgenden werden die wichtigsten alternativen Darreichungsformen von Taxanen kurz beschrieben. Keine dieser Darreichungsformen steht bisher als zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung.

Wasserlösliche Vorstufen (Pro-Drugs)

Es wurde versucht, durch chemische Veränderungen im Molekül die Taxane wasserlöslich zu machen. Dies ist schwierig und aufwendig. Zudem können die Eigenschaften der Taxane in ungünstiger Weise verändert werden. Da es sich um neue Stoffe handelt, ist außerdem eine vollständige Neuentwicklung des Arzneimittels notwendig.

Co-Lösungsmittel

Paclitaxel löst sich in Lösungsmitteln wie Ethanol, Dimethylsulfoxid oder Polyethylenglykol 400 (PEG 400). Bei der notwendigen Verdünnung zur Infusion fallen die Taxane jedoch sowohl in der Infusionslösung wie im Blut wieder aus und verlieren zudem an Wirksamkeit (J. M. Meerum Terwogt et al. : Canc. Treatment Rev. **23**, 87 - 95 (1997), sowie J. D. Adam et al. : Monogr. Natl. Cancer Inst. **15**, 141 - 147 (1993)).

Komplexe mit Cyclodextrinen

Durch Komplexierung mit Cyclodextrinen kann die Löslichkeit von Taxanen erhöht werden (U. S. Sharma et al. : Am. Chem. Soc. Am. Pharm. Ass. **84**, 1223 - 1230 (1995)). Die Lösungen werden jedoch viskos und enthalten feste Teilchen. Zudem ist die Löslichkeit nicht hoch genug um eine ausreichende Menge an Wirkstoff zu verabreichen.

Liposome und Mizellen

Liposome sind Trägersysteme, die aus einer oder mehreren fettähnlichen Membranen bestehen, welche eine wässrige Phase einschließen. Diese Trägersysteme können

fettlösliche Substanzen in die Membranen aufnehmen und ermöglichen so eine intravenöse Anwendung. Mit Taxanen, insbesondere Paclitaxel, wurden zahlreiche liposomale Darreichungsformen entwickelt (vgl. dazu: J. Meerum Terwogt et al. : Cancer Treatment Review **23**, 83 - 87 (1997)).

Liposomen sind jedoch äußerst wärme- und hitzeempfindlich. Sie können daher nicht hitzesterilisiert werden, wie dies für Infusionslösungen gefordert wird. Sie sind auch bei der Lagerung instabil. In den notwendigen größeren Mengen sind sie nur mit großem Aufwand steril herzustellen. Keine der zahlreichen entwickelten liposomalen Formen wurde daher bisher zur Produktionsreife entwickelt.

Mizellen, z. B. aus Gallensalzen und Phospholipiden wurden mit Paclitaxel beladen und dann daraus Liposome hergestellt. Solche Mizellen sind instabil, die Sterilisierung ist schwierig und eine Herstellung in größerem Maßstab sehr kompliziert.

Fettemulsionen

Im Gegensatz zu Liposomen bestehen Fettemulsionen aus einer Öl-in-Wasser Emulsion, wobei das Öl zur Stabilisierung mit einem oder mehreren Emulgatoren umgeben ist. Die Art der Herstellung sowie das verwendete Öl und die eingesetzten Emulgatoren sind entscheidend für die Qualität von Fettemulsionen, da zahlreiche Emulgatoren, insbesondere die häufig verwendeten nicht-ionischen Emulgatoren, toxisch sind und bei Fettemulsionen die Größe der Fettpartikel im allgemeinen unter 5 Mikron, am besten unter 1,5 Mikron liegen soll (P. K. Hansrani et al. : J. Parent. Sci. Technol. **4**, 145 - 150 (1983)).

Die Verwendung von Taxanen in Form von Fettemulsionen erscheint zunächst prinzipiell möglich. In Fettemulsionen wird meist Sojaöl als Fett verwendet. Nach J. M. Meerum Terwogt et al. (Cancer Treatment Review **23**, 87 - 95 (1997)), sowie J. D. Adams et al. (Monogr. Natl. Cancer Inst. **15**, 141 - 147 (1993)) ist die Verwendung von Sojaöl nicht

möglich, da sich Taxane in Sojaöl nicht ausreichend lösen. So wird die Löslichkeit von Paclitaxel in Sojaöl mit nur 0,3 mg/ml angegeben.

Es wird daher festgestellt, daß bei Taxanen die Verwendung einfacher Öl-in-Wasser Emulsionen wie z. B. die handelsüblichen Emulsionen mit Sojaöl, Intralipid, nicht möglich ist. Sojaöl ist ein Triglycerid, das Fettsäuren mit 16 - 18 Kohlenstoffatomen enthält, wie Palmitinsäure, Linolensäure, Linolsäure und Ölsäure.

Daher wurde versucht, Fettemulsionen mit Taxanen durch Verwendung besonderer Trägerstoffe und Emulgatoren herzustellen.
B. D. Tarr et al. (Pharmaceutical Res. 4, 162 - 165 (1987)) beschreiben eine Emulsion, die neben Wasser 1 % Paclitaxel, 50 % Triacetin, 2,0 % Ölsäureethylester, 1,5 % Pluronic F 68 und 1,5 % Sojalecithin enthält. Obwohl die Emulsion nicht hitzesterilisiert wurde, stieg bei der Lagerung die durchschnittliche Partikelgröße von anfangs 1 Mikron schon nach 2 Monaten auf 4 Mikron an und nach 6 Monaten waren 2 Phasen zu beobachten, das heißt es war keine Emulsion mehr vorhanden. Die Emulsion selbst erwies sich als toxisch und die Formulierung zeigte keine Antitumor-Aktivität mehr. Der Bestandteil Pluronic F 68 ist zudem ein synthetischer nicht-ionischer Emulgator mit toxischen Wirkungen.

B. Lundberg (J. Pharm. Pharmacol. 49, 16 - 21 (1997)) beschreibt die Herstellung einer Fettemulsion als Träger für Arzneimittel unter anderem für Paclitaxel. Dabei wurde Triolein (Glyceroltrioleat), das Triglycerid der Ölsäure, als Träger verwendet, als Emulgatoren wurden Dipalmitoyl-Phosphatidylcholin in Kombination mit dem nicht-ionischen Emulgator Polysorbat 80 eingesetzt. Zusätzlich mußte zur Erhöhung der Löslichkeit und zur Stabilisierung noch Polyethylenglykol verwendet werden.
Die Emulsion kann nicht hitzesterilisiert werden, sondern muß durch aufwendige Dialyseverfahren gereinigt werden. Die Emulsion mußte in lypholysiertem Zustand gelagert werden. Sie ist erst nach dem Verdünnen mit Infusionslösungen wie Kochsalz- oder Glukoselösung einsetzbar. Die Emulsion enthält unphysiologische, toxische Emulgatoren wie Polysorbat 80 und unphysiologische Substanzen wie Polyethylenglykol.

Dipalmitoyl-Phosphatidylcholin ist extrem teuer. Die Partikelgröße ist zudem mit 20 - 40 Mikron zu groß. Die Herstellung ist kompliziert und extrem aufwendig. B. Lundberg stellt außerdem fest, daß sowohl die Verwendung von Triacetin und Tributyrin eine instabile Emulsion ergibt, während Tricaproin und Tricaprylin vergleichbar mit Triolein in der schlechten Löslichkeit von Paclitaxel und in der Emulsionsbildung sind. Es wird festgestellt, daß die Löslichkeit von Paclitaxel in Triolein und in Sojaöl mit ca. 0,3 mg/ml zu gering ist, um Sojaöl oder die handelsübliche Fettemulsion Intralipid als Träger für Paclitaxel zu verwenden.

US Patent 5,407,683 beschreibt eine Lösung von Paclitaxel (Taxol) in den Ölen Squalen oder Squalane, die aus Fischen wie z. B. aus Haifischlebern gewonnen werden. Zur Herstellung der Lösung wird Paclitaxel zuerst in wasserfreien Alkoholen gelöst, die erhaltene Lösung mit dem oben beschriebenen Ölen gemischt und anschließend der Alkohol abgedampft. Dadurch wird eine Lösung von Paclitaxel in dem betreffenden Öl erhalten. Durch Mischen mit einem "Selbst-emulgierenden Glas" und Wasser wird eine Öl-in-Wasser-Emulsion erhalten mit einer Tröpfchen-Größe von 2-10 µm. Desweiteren kann aus der oben beschriebenen Lösung die Herstellung einer Emulsion durch Mischen mit Wasser unter Verwendung von nicht-ionischen synthetischen Emulgatoren mit HLB-Werten zwischen 10-13, bevorzugt Polysorbat und Pluronic, erhalten werden. Die hier beschriebene Emulsion hat eine zu große Tröpfchengröße, wodurch bei der klinischen Anwendung Thromboembolien auftreten können. Die synthetischen Emulgatoren können schwere Nebenwirkungen hervorrufen.

US Patent 5,616,330 beschreibt eine Taxane enthaltende Öl-in-Wasser-Emulsion unter Verwendung von Paclitaxel, einem Öl wie Distelöl und einem Emulgator, z. B. Lecithin. Dabei wird das verwendete Taxan zuerst in einem wasserfreien Alkohol gelöst, die Lösung in das Öl gegeben und der Alkohol durch Verdampfen entfernt. Es wird Wasser zugegeben und ein Emulgator und durch Homogenisieren eine Öl-in-Wasser-Emulsion mit einer durchschnittlichen Tröpfchengröße von 0,2 - 0,4 µm hergestellt. Die Emulsion konnte nicht hitzesterilisiert werden. Als Emulgatoren wurden sowohl nicht-ionische

synthetische Emulgatoren wie Pluronic und natürliche Emulgatoren wie Phospholipide beschrieben.
Ein entscheidender Nachteil der beschriebenen Emulsion ist ihre Stabilität, insbesondere unter Einwirkung von Hitze. Die hier beschriebenen Öl-in-Wasser-Emulsionen können nicht durch Hitze sterilisiert werden, wie dies für Emulsionen zur intravenösen Anwendung vorgeschrieben ist. Dabei müssen Temperaturen von mindestens 100° C eingesetzt werden. Dies ist durch das beschriebene Verfahren nicht möglich, da dabei die Emulsionen zerfallen und die Tröpfchengröße sich dramatisch erhöht, wodurch eine teilweise Entmischung der Emulsion durch Aufrahmen stattfindet. Zudem sind die Emulsionen bei längerer Lagerung nicht stabil.

In der WO96/02247 ist ein Verfahren zur Herstellung einer Öl-in-Wasser-Emulsion beschrieben, bei dem zunächst ein Taxol in einer Alkohollösung gelöst wird und diese Lösung zu einem Öl gegeben wird und damit vermischt wird und anschließend der Alkohol durch Verdampfung entfernt wird. Anschließend wird ein Phospholipid in Wasser dispergiert und unter starkem Rühren wird die Taxol enthaltende Öllösung zu dieser Dispersion gegeben, wodurch eine Rohemulsion gebildet wird. Diese Rohemulsion wird zu einer Emulsion homogenisiert. Die Herstellung einer hitzesterilisierbaren Emulsion ist jedoch nicht beschrieben. Demgegenüber ist bei der vorliegenden Erfindung durch die Verwendung von Alkalisalzen freier Fettsäuren eine Hitzesterilisierung möglich.

Zusammenfassung der Erfindung

Ziel der vorliegenden Erfindung ist die Herstellung einer Taxane enthaltenden pharmazeutische Darreichungsform in Form einer Öl-in-Wasser Emulsion, die insbesondere zur intravenösen Anwendung geeignet ist. Die erfindungsgemäß hergestellten pharmazeutischen Zusammensetzungen sind aber auch für andere Anwendungen, beispielsweise zur oralen Applikation geeignet.

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung ist, daß die erfindungsgemäß hergestellte pharmazeutische Darreichungsform als stabile und sterile Emulsion vorliegt.
Ein weiteres Ziel der vorliegenden Erfindung ist, daß die erfindungsgemäß hergestellte pharmazeutische Darreichungsform in Form einer durch Hitze sterilisierbaren Emulsion vorliegt.

Diese Aufgabe wird gelöst durch das Verfahren gemäß Anspruch 1. Bevorzugte Ausgestaltungen ergeben sich aus den Unteransprüchen und der nachfolgenden Beschreibung

Die erfindungsgemäß hergestellte pharmazeutische Darreichungsform enthält im wesentlichen keine synthetischen nicht-ionischen Emulgatoren, beispielsweise Polyoxyethylen-Rizinusöl, hydriertes Polyoxyethylen-Rizinusöl, Polysorbate, Pluronic usw. In einer weiteren Ausführungsform der Erfindung sind auch keine halbsynthetischen oder natürlicherweise vorkommende nicht-ionische Emulgatoren, die toxische Nebenwirkungen besitzen, enthalten.

Die erfindungsgemäß hergestellte pharmazeutische Darreichungsform in Form einer stabilen und sterilen Öl-in-Wasser Emulsion enthält:

- Taxane, z. B. Paclitaxel und/oder Docetaxel in einer therapeutisch wirksamen Menge,
- ein Öl in Form von Triglyceriden mit Fettsäuren mit 4-24 Kohlenstoffatomen,
- ein Phospholipid,
- ein pharmazeutisch verträgliches Alkalisalz einer Fettsäure,

und Wasser.

Neben der Abwesenheit von nicht-ionischen Emulgatoren hat die erfindungsgemäß hergestellte Darreichungsform weitere Vorteile, da sie einfach zu handhaben ist, in größeren Mengen industriell in steriler Form herzustellen ist und eine ausgezeichnete Stabilität besitzt.

Der Ausdruck "im wesentlichen keine synthetischen nicht-ionischen Emulgatoren" bedeutet, daß geringe Mengen an synthetischen nicht-ionischen Emulgatoren vorliegen können, sofern diese keine nachteiligen Wirkungen auf den Patienten entfalten. Synthetische nicht-ionische Emulgatoren können in einer Menge von < 3 g/l, bevorzugt < 1 g/l, bevorzugter < 0,5 g/l und weiterhin bevorzugt < 0,3 g/l vorliegen. Insbesondere bevorzugt enthält die Formulierung keine synthetischen nicht-ionischen Emulgatoren, weiterhin bevorzugt keine anderen nicht-ionischen Emulgatoren mit schädlichen Nebenwirkungen.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Bei der erfindungsgemäßen Darreichungsform handelt es sich um eine Fettemulsion zur intravenösen Anwendung, die Taxane, Triglyceride mit 4 - 24 Kohlenstoffatomen, 3 - sn – Phosphatidylcholin und/oder Phosphatidylethanolamin, Alkalisalze freier Fettsäuren und Wasser enthält.

Zusätzlich kann die Darreichungsform noch Substanzen enthalten, welche die Emulsion blutisoton machen wie z. B. Glycerin und/oder Sorbit und/oder Xylit.

Fettemulsionen zur parenteralen Anwendung und Verfahren zu ihrer Herstellung sind bekannt (vgl. dazu: DE-PS 1 1249 454, GP-PS 2 406 621, DE-OS 3 721 137, EP 071 995, DE-OS 3 032 300, US 5 589 508).

Diese Fettemulsionen sind Öl-in-Wasser Emulsionen, in denen die Partikelgröße der Tröpfchen weniger als 5 Mikron, bevorzugt weniger als 1,5 Mikron beträgt, so daß die Emulsionen ohne das Risiko des Auftretens von Embolien infundiert werden können. Auch Fettemulsionen, die Arzneimittel z. B. Cyclosporine enthalten, sind bekannt. (Vgl. dazu: US 5 527 537, US 5 622 714)

Die verwendeten Öle sind beispielsweise Sojaöl, Distelöl, Olivenöl, Fischöle und mittelkettige Triglyceride. Als Emulgatoren werden Phosphatidylcholine aus Eilecithin bzw. Sojalecithin verwendet. Die Öle werden mit den Emulgatoren emulgiert, bis eine Partikelgröße der Fettpartikel von kleiner als 5 Mikron erhalten wird, bevorzugt kleiner als 1,5 Mikron, insbesondere im Mittel 0,2 - 0,6 Mikron.

Wie vorher beschrieben, wird seit langen Jahren vergeblich versucht, Taxane enthaltende Fettemulsionen herzustellen, bzw. Taxane enthaltende Fettemulsionen ohne die Verwendung nicht-ionischer Emulgatoren herzustellen, wobei die Emulsionen sowohl stabil wie steril sein sollten.

Überraschenderweise wurde entsprechend der Erfindung gefunden, daß es sehr wohl möglich ist, eine intravenös anwendbare Darreichungsform mit Taxanen herzustellen, die keine nicht-ionischen Emulgatoren enthält, in Form einer Taxane enthaltenden stabilen und sterilen Emulsion, die aus Triglyceriden von Fettsäuren mit 4 - 24 Kohlenstoffatomen, bevorzugt mit 8 - 22 Kohlenstoffatomen, 3 - sn – Phosphatidylcholin und/oder Phosphatidylethanolamin, Alkalisalzen freier Fettsäuren und Wasser besteht. Es ist dabei entscheidend, daß die Taxane zuerst unter Verwendung eines Lösungsmittels, bevorzugt Alkoholen, in dem verwendeten Triglycerid und/oder Triglyceridgemisch gelöst werden und anschließend unter Verwendung von 3 - sn - Phosphatidylcholin und/oder Phosphatidylethanolamin und Alkalisalzen freier Fettsäuren emulgiert werden zu einer Emulsion, deren Fettpartikel überwiegend kleiner als 5 Mikron sind.

Als Taxane werden bevorzugt Paclitaxel und Docetaxel verwendet.

Weiterhin sind erfindungsgemäß die folgenden Taxane verwendbar:

Spicatin; Taxan-2,13-dion, 5.beta., 9.beta., 10.beta.-trihydroxy-, cyclo-9,10-acetal mit Aceton, Acetat; Taxan-2,13-dion, 5.beta., 9.beta., 10.beta.-trihydroxy-, cyclo 9, 10-acetal mit Aceton; Taxan-2.beta., 5.beta., 9.beta., 10.beta.-tetrol, cyclo-9,10-acetal mit Aceton; Cephalomannin-7-xylosid; 7-epi-10-Deacetylcephalomannin; 10-Deacetylcephalomannin; Cephalomannin; Taxol B; 13-(2',3'-Dihydroxy-3'-phenylpropionyl)baccatin III; Yunnanxol; 7-(4-Azidobenzoyl)baccatin III; N-Debenzoyltaxol A; O-Acetylbaccatin IV; 7-(Triethylsilyl)baccatin III; 7,10-Di-O-[(2,2,2-Trichlorethoxy)carbonyl]baccatin III; Baccatin III-13-O-acetat; Baccatindiacetat; Baccatin; Baccatin VII; Baccatin VI; Baccatin IV; 7-epi-Baccatin III; Baccatin V; Baccatin I; Baccatin III; Baccatin A; 10-Deacetyl-7-epitaxol; Epitaxol; 10-Deacetyltaxol C; 7-Xylosyl-10-deacetyltaxol; 10-Deacetylaxol-7-xylosid; 7-epi-10-Deacetyltaxol; 10-Deacetyltaxol; und 10-Deacetyltaxol B.

Die Triglyceride enthalten Fettsäuren mit 4 - 24 Kohlenstoffatomen.
So können beispielsweise die Triglyceride folgender Fettsäuren eingesetzt werden:

Bezeichnung	Fettsäure - Anzahl der Kohlenstoffatome
Tributyrin	4
Tricaproin	6
Tricaprylin	8
Tricaprin	10
Trilaurin	12
Trimyristin	14
Tripalmitin	16
Tristearin	18
Triolein	18
Trilinolein	18
Trieicosapentain	20
Tridocosahexain	22

Es können auch Gemische dieser Triglyceride verwendet werden und/oder natürlich vorkommende und/oder raffinierte und/oder umgeesterte Triglyceride natürlicher Öle wie mittelkettige Triglyceride (MCT-Öle), Sojaöl, Distelöl, Oliven, Fischöl etc. und/oder Gemische dieser Triglyceride.
Auch Triglyceride hydrierter Fettsäuren sind verwendbar.
Bevorzugt sind Triglyceride und/oder Triglyceridgemische von Fettsäuren mit 8 - 22 Kohlenstoffatomen.
Es sei darauf hingewiesen, daß Tributyrin anscheinend selbst antikanzerogen wirkt, und die Wirkung von Taxanen synergistisch erhöhen kann.

Als Grundstoffe für 3 - sn - Phosphatidylcholin kommen bevorzugt Eilecithine und Sojalecithine in Frage.

Lecithine mit einem Gehalt an 3 - sn - Phosphatidylcholin von mehr als 60 % sind bevorzugt. Besonders bevorzugt ist Eilecithin mit einem Gehalt an Phosphatidylcholin von 60 bis 90 %.
Das 3 - sn - Phosphatidylcholin kann auch teilweise oder vollständig hydriert sein. Die verwendeten Lecithine können neben 3 - sn - Phosphatidylcholin auch Phosphatidylethanolamin enthalten.
Es ist notwendig, daß ein Alkalisalz einer freien Fettsäure enthalten ist. Das Vorhandensein dieses Alkalisalzes einer Fettsäure ist notwendig zur Einstellung des pH-Wertes der Emulsion auf 5 - 9. Es ist aber insbesondere notwendig zur Herstellung einer Emulsion, die langfristig stabil ist und die mittels Hitzesterilisation sterilisierbar ist. Bevorzugt sind Fettsäuren mit 8 - 22 Kohlenstoffatomen, insbesondere sind bevorzugt Fettsäuren mit 16 - 20 Kohlenstoffatomen. Das Alkalisalz einer Fettsäure kann auch in situ durch Zugabe eines Alkalihydroxids in ein Gemisch, das eine entsprechende Fettsäure enthält, hergestellt werden. Die Natrium- oder Kaliumsalze von Palmitinsäure, Ölsäure, Linolsäure und Linolensäure sind besonders bevorzugt.
Die Konzentration der Triglyceride in der erfindungsgemäßen Darreichungsform beträgt 1 - 60 %. Bevorzugt sind Konzentrationen von 3 - 40 %.

Die Konzentrationen des verwendeten Emulgators in Form von Eilecithin und/oder Sojalecithin betragen 0,2 - 4 %, bevorzugt sind Konzentrationen von 0,4 - 2,5 %, wobei die Konzentration des Emulgators von der Konzentration der Triglyceride abhängt. Bevorzugt sind Konzentrationen von 5 - 15 %. Die Konzentrationen der Alkalisalze der Fettsäuren betragen im allgemeinen 0,01 - 0,2 %, bevorzugt 0,02 - 0,1 Gew.-%.

Die verwendeten Taxane sollen in therapeutisch wirksamen Konzentrationen vorhanden sein. Im allgemeinen betragen diese Konzentrationen 0,01 - 0,3 % (0,1 - 3 mg/ml).
Um eine blutisotone Emulsion zu erhalten, können bekannte isotonisierende Substanzen wie z. B. Glycerin, Glukose, Fruktose, Sorbit, Xylit in den entsprechenden Konzentrationen enthalten sein, wobei Glycerin bevorzugt ist.

Zusätzlich kann die pharmazeutische Darreichungsform Vitamin E enthalten in der Form von Tocopherol oder pharmazeutisch verträglichen Tocopherolestern, um als stabilisierendes Antioxidans zu wirken. Die verwendeten Konzentrationen betragen cirka 0,15 bis 1,5 Gew%, abhängig von Art und Gehalt der verwendeten Triglyceride und Emulgatoren.

Die Partikelgröße der Fettpartikel in der Öl-in-Wasser Emulsion ist kleiner als 5 Mikron. Mindestens 97 % der Partikel sollen kleiner als 5 Mikron sein. Im allgemeinen beträgt die Partikelgröße im Durchschnitt 0,1 - 1 Mikron, bevorzugt zwischen 0,2 - 0,6 Mikron. Da nicht alle Fettpartikel gleich groß sind, ergeben sich typische Verteilungen der Partikel, z. B. :

Partikelgröße	Anzahl der Partikel
< 0,2 Mikron	35 %
0,2 - 0,5 Mikron	43 %
0,5 - 0,9 Mikron	14 %
0,9 - 1,2 Mikron	6 %
1,2 - 1,9 Mikron	1 %
1,9 - 2,2 Mikron	weniger als 1 %
2,2 - 2,5 Mikron	weniger als 1 %
2,5 - 3,2 Mikron	weniger als 1 %
> 3,2 Mikron	weniger als 1 %

Mögliche geeignete erfindungsgemäß hergestellte pharmazeutische Darreichungsformen als Emulsionen haben beispielsweise folgende Zusammensetzung:

Tributyrin	10 g / 100 ml
Glycerin (zur Isotonisierung)	2,5 g / 100 ml
Eilecithin (mit 75 % Phosphatidylcholin)	1,2 g / 100 ml
Natriumoleat	40 mg / 100 ml
Paclitaxel	100 mg / 100 ml
Wasser (für Injektionszwecke)	ad 100 ml

oder:

Mittelkettige Triglyceride bestehend vorwiegend aus Capryl- und Caprinsäure	10 g / 100 ml
Glycerin	2,5 g / 100 ml
Eilecithin, enthaltend ca. 80 % 3 - sn - Phosphatidylcholin	1,5 g / 100 ml
Kaliumoleat	50 mg / 100 ml
Paclitaxel	100 mg / 100 ml
Wasser (für Injektionszwecke)	ad 100 ml

oder:

Mittelkettige Triglyceride	10 g / 100 ml
Sojaöl	10 g / 100 ml
Glycerin	2,5 g / 100 ml
Eilecithin	1,2 g / 100 ml
Natriumoleat	50 mg / 100 ml
Paclitaxel	100 mg / 100 ml
Wasser (für Injektionszwecke)	ad 100 ml

oder:

Tributyrin	4 g / 100 ml
Mittelkettige Triglyceride	5 g / 100 ml
Sojaöl	5 g / 100 ml
Eilecithin	1,2 g / 100 ml
Glycerin	2,5 g / 100 ml
Natriumoleat	50 mg / 100 ml

Paclitaxel	120 mg / 100 ml
Wasser (für Injektionszwecke)	ad 100 ml

oder:

Tributyrin	2 g / 100 ml
Mittelkettige Triglyceride	10 g / 100 ml
Fischöl	5 g / 100 ml
Sojalecithin	1,5 g / 100 ml
Glycerin	2,5 g / 100 ml
Kaliumoleat	0,6 g / 100 ml
Paclitaxel	80 mg / 100 ml
Wasser für Injektionszwecke	ad 100 ml

Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zubereitung

Lösen der Taxane in den Triglyceriden

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Darreichungsform wird das Taxan, bzw. das Gemisch zweier oder mehrerer Taxane zunächst in einem Lösungsmittel, bevorzugt einem Alkohol mit 1 - 5 Kohlenstoffatomen, gelöst. Besonders bevorzugt sind Methanol, Äthanol, Propanol und/oder Isopropanol. Das in Alkohol gelöste Taxan, bzw. Taxangemisch wird mit der gewünschten Menge des Triglycerids gemischt und anschließend der Alkohol verdampft, z. B. mittels Rotationsverdampfer oder einem Gasstrom, z. B. Stickstoffstrom. Der Lösungsvorgang sollte möglichst unter Ausschluß von Sauerstoff erfolgen, um eine Oxidation der Öle zu vermeiden. Es lassen sich damit therapeutisch wirksame Mengen an Taxanen in den Triglyceriden lösen.

Herstellung der Emulsion

Aus einer Mischung, bestehend aus 3 - sn - Phosphatidylcholin (z. B. aus Eilecithin) und/oder Phosphatidylethanolamin, einem Alkalisalz freier Fettsäuren (z.B. Natriumoleat), Glycerin und Wasser wird durch Rühren mit einem Ultra-Turrax eine Rohemulsionen hergestellt bei einer Temperatur von ca. 40 - 70° C. In diese Rohemulsion werden nun die Taxane enthaltende Triglyceridlösung und Wasser gegeben, der pH-Wert gegebenenfalls durch weitere Zugabe von Alkalisalzen von Fettsäuren auf 5 - 9 eingestellt, bevorzugt auf 6 - 8.

Das Gemisch, welches nun Taxane, Triglyceride, 3 - sn – Phosphatidylcholin und/oder Phosphatidylethanolamin, Wasser, ein Isotonisierungsmittel wie z. B. Glycerin und Alkalisalze von Fettsäuren enthält, wird durch Rühren mit einem Ultra-Turrax homogenisiert, wodurch eine Rohemulsion erhalten wird. Die Mischung wird durch Zugabe von Wasser so eingestellt, daß der Triglyceridgehalt 1 - 60 Gew% beträgt.

Die Rohemulsion wird nun in einem Hochdruckhomogenisator bei Drücken zwischen 100 - 700 bar, bevorzugt zwischen 300 - 600 bar, gegebenenfalls mehrfach, homogenisiert, bis eine Emulsion vorliegt, in der die Partikelgröße von mindestens 97 % aller Fettpartikel unter 5 Mikron, bevorzugt unter 1,5 Mikron liegt.

Danach wird die Emulsion mit Wasser auf die gewünschte Konzentration verdünnt und in Ampullen oder Flaschen abgefüllt und hitzesterilisiert bei Temperaturen von mindestens 100° C. Bevorzugt sind Temperaturen von 110 - 125° C, insbesondere 115 - 122° C. Bevorzugt ist dabei die Sterilisation in einem sog. Rotationsautoklaven, in dem die Behältnisse während der Sterilisation über Kopf rotiert werden. Dies führt zu einem besseren Hitzetransfer in den Behältnissen. Dadurch wird die Aufheizphase und Abkühlphase verkürzt und das Risiko einer Schädigung des Inhalts der Behältnisse verringert. Es ist vorteilhaft, den gesamten Herstellungsvorgang unter Ausschluß von Sauerstoff durchzuführen.

Man erhält ein sterile und stabile Taxane enthaltende Öl-in-Wasser-Emulsion, in welcher die Tröpfchen in einer Partikelgröße von bevorzugt unter 1,5 Mikron, im allgemeinen mit einer durchschnittlichen Partikelgröße von 0,2 bis 0,6 Mikron vorliegen.

Wird versucht, die Taxane enthaltende sterile und stabile Öl-in-Wasser Emulsion ohne die Verwendung pharmazeutisch verträglicher Alkalisalze freier Fettsäuren herzustellen, so ist das nicht möglich. Ohne die Verwendung dieser Alkalisalze ist eine Hitzesterilisation nicht möglich. Bei dem Versuch der Hitzesterilisation kommt es zu einer signifikanten Vergrößerung der Fettpartikel. Die Lösung "rahmt auf", d. h. die bei der Hitzesterilisation entstandenen größeren Fettpartikel schwimmen aufgrund ihres geringeren spezifischen Gewichtes nach oben und es kommt dadurch zu einer teilweisen Entmischung der Emulsion. Eine solche Emulsion ist wegen der Gefahr des Auftretens von Embolien klinisch nicht verwendbar.

Die folgenden Beispiele beschreiben die erfindungsgemäße Darreichungsform und das Verfahren zu ihrer Herstellung im einzelnen.

Die Erfindung ist jedoch nicht darauf beschränkt.

Beispiel 1

Herstellung einer Emulsion mit Paclitaxel in MCT-Öl und Sojaöl

1,0 g (1000 mg) Paclitaxel werden in 200 ml Äthanol bei Zimmertemperatur unter Rühren gelöst. Die Paclitaxel enthaltende Lösung wird unter Rühren in 200 g eines Triglycerid-Gemisches gegeben, das aus MCT-Öl (mittelkettige Triglyceride) mit vorwiegend Fettsäuren mit 8 und 10 Kohlenstoffatomen und Sojaöl im Verhältnis 1:1 besteht. Aus dem so erhaltenen Gemisch wird mittels eines Rotationsverdampfers unter Vakuum bei ca. 40-50° C der Alkohol möglichst vollständig entfernt. Die so erhaltene Lösung von Paclitaxel in dem

Triglyceridgemisch wird durch ein fettresistentes Entkeimungsfilter mit einer Porengröße von ca. 50 Mikron filtriert.

In ein weiteres Gefäß werden nun 25 g Glycerin gegeben sowie 200 ml Wasser und mit Stickstoff begast, bis der Sauerstoffgehalt weniger als 0,5 mg/l beträgt. Nun werden 12 g Eilecithin (Jodzahl 60-70) mit einem Gehalt an 3 - sn - Phosphatidylcholin von ca. 80 % und ca. 12 % Phosphatidylethanolamin zugegeben und 0,4 g Natriumoleat. Durch starkes Rühren mit einem Ultra-Turrax wird bei einer Temperatur von ca. 40 - 60° C eine Rohemulsion hergestellt. Nun wird die das Paclitaxel enthaltende Triglycerid-Lösung zugegeben und weitere 10 Minuten mit einem Ultra-Turrax stark gerührt. Der pH-Wert wird überprüft und sollte zwischen 5 und 9 liegen, bevorzugt zwischen 6 - 8, insbesondere bevorzugt zwischen 6,5 und 7,5.

Die erhaltene Rohemulsion wird durch ein fettresistentes Edelstahlfilter (Porengröße zwischen 5 - 50 Mikron) filtriert und anschließend mit einem 2-Stufen-Hochdruck-Homogenisator mit drei Kolben homogenisiert bei Drücken zwischen 100 - 600 bar. Der Vorgang der Homogenisierung wird so oft wiederholt, bis die gewünschte Partikelgröße erreicht ist. Weniger als 1 % der Partikel sollten größer als 4 Mikron sein. Im Mittel beträgt der Durchmesser der Partikel 0,2 - 0,6 Mikron.
Um eine gut anwendbare Partikelgröße zu erreichen, ist es im allgemeinen nötig, den Vorgang der Homogenisierung ca. 3 - 6 mal zu wiederholen. Nach jedem Homogenisierungsvorgang sollte die Emulsion auf 30 - 60° C abgekühlt werden. Die Emulsion wird nun in 560 ml sauerstofffreies Wasser für Injektionszwecke gegeben. Es wird nochmals mit Stickstoff begast, bis der Sauerstoffgehalt unter 0,5 mg/l liegt.

Vor der Abfüllung in 250 ml Glasflaschen wird durch eine Edelstahlfilter mit einer mittleren Porengröße von 5 Mikron filtriert. Der Filtrationsdruck sollte dabei 0,2 bar nicht übersteigen, um ein Brechen der Emulsion zu verhindern.

Die Partikelgröße und die Partikelverteilung können beispielsweise mittels Mikroskop oder Coulter Counter bestimmt werden.

Partikelgröße	Zahl der Teilchen
< 0,2 Mikron	35 %
0,2 - 0,5 Mikron	43 %
0,5 - 0,9 Mikron	14 %
0,9 - 1,2 Mikron	6 %
1,2 - 1,9 Mikron	1 %
1,9 - 2,2 Mikron	unter 1 %
2,2 - 2,5 Mikron	unter 1 %
2,5 - 3,2 Mikron	unter 1 %
> 3,2 Mikron	unter 1 %

Die Emulsion wird in 250 ml-Glasflaschen abgefüllt. Die Flaschen werden vor der Abfüllung mit Stickstoff begast. Dabei ist es vorteilhaft, den verwendeten Stickstoff auf minus 20 - 30° C abzukühlen, damit der Stickstoff leichter auf den Boden der Flasche sinkt. Auch während des Abfüllvorgangs sollten die Flaschen weiterhin mit Stickstoff begast werden.

Die erhaltene Emulsion wird hitzesterilisiert bei 121° C für 20 Minuten. Vorteilhaft wird dabei ein sogenannter Rotationsautoklav verwendet, in dem die Flaschen während der Sterilisation über Kopf rotieren. Dadurch wird die zum Abfüllen und Abkühlen notwendige Zeit vermindert und vermieden, daß sich die Partikelgröße ändert.

Die Partikelverteilung nach der Sterilisation ist wie folgt:

Partikelgröße	Zahl der Teilchen
< 0,2 Mikron	30 %
0,2 - 0,5 Mikron	48 %
0,5 - 0,9 Mikron	14 %
0,9 - 1,2 Mikron	6 %
1,2 - 1,5 Mikron	1
1,5 - 1,9 Mikron	unter 1 %
1,9 - 2,2 Mikron	unter 1 %
2,2 - 3,2 Mikron	unter 1 %
> 3,2 Mikron	0 %

Die Sterilisation führt daher zu keiner wesentlichen Veränderung der Partikelgröße und Partikelverteilung. Die Emulsion ist stabil. Nach einjähriger Lagerung bei Raumtemperatur zeigt sich keine wesentliche Änderung der Partikelgröße und Partikelverteilung.

Man erhält eine stabile Emulsion mit folgender Zusammensetzung pro 100 ml:

Paclitaxel:	100 mg
Sojaöl plus MCT-Öl:	20 g
Eilecithin:	1,2 g
Glycerin:	2,5 g
Natriumoleat:	40 mg
sowie Wasser	ad 100 ml

250 bis 500 ml der Emulsion können nun langsam über 3 - 10 Stunden infundiert werden, wodurch eine therapeutisch wirksame Menge an Paclitaxel zugeführt wird.

Beispiel 2

Das Verfahren des Beispiels 1 wird wiederholt, wobei statt Paclitaxel jetzt 800 mg Docetaxel eingesetzt werden. Man erhält eine pharmazeutische Darreichungsform mit der folgenden Zusammensetzung pro 100 ml:

Docetaxel	80 mg
Sojaöl	10 g
MCT-Öl	10 g
Eilecithin	1,2 g
Glycerin	2,5 g
Natriumoleat	40 mg
Wasser	ad 100 ml

Die Partikelverteilung der Fettpartikel der Emulsion entspricht der des Beispiels 1.

Beispiel 3

800 mg Paclitaxel werden nach dem Verfahren des Beispiels 1 in 150 g MCT-Öl gelöst. Das verwendete MCT-Öl enthält 65 % Caprylsäure (C8) und 32 % Caprinsäure als Triglyceride. Daneben sind als Triglyceride noch geringe Mengen an Capronsäure, Laurinsäure und Mysitinsäure enthalten. Es wird analog Beispiel 1 hergestellt, wobei jedoch Kaliumoleat statt Natriumoleat zur pH-Einstellung verwendet wird. Statt Eilecithin wird Sojalecithin verwendet. Eine erfindungsgemäße Emulsion mit folgender Zusammensetzung pro 100 ml wird erhalten.

Paclitaxel	100 mg
MCT-Öl	15 g
Glycerin	2,5 g
Sojalecithin	1,2 g
Kaliumoleat	40 mg
Wasser für Injektionszwecke)	ad 100 ml

wird. Statt Eilecithin wird Sojalecithin verwendet. Eine erfindungsgemäße Emulsion mitfolgender Zusammensetzung pro 100 ml wird erhalten.

Paclitaxel	100 mg
MCT-Öl	15 g
Glycerin	2,5 g
Sojalecithin	1,2 g
Kaliumoleat	40 mg
Wasser für Injektionszwecke	ad 100 ml

Pharmazeutische Zubereitungen gemäß der vorliegenden Erfindung

Die vorliegende Erfindung dient bevorzugt zur Herstellung der nachfolgend aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen:

1. Taxane enthaltende pharmazeutische Zubereitung in Form einer stabilen und sterilen Öl-in-Wasser-Emulsion, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung zumindest ein Taxan, zumindest ein Triglycerid von Fettsäuren mit 4-24 Kohlenstoffatomen, 3-sn-Phosphatidylcholin und/oder Phosphatidylethylenamin, Alkalisalze freier Fettsäuren und Wasser, jedoch im wesentlichen keine synthetischen nicht-ionischen Emulgatoren, enthält.

2. Taxane enthaltende pharmazeutische Zubereitung wie in 1., wobei die pharmazeutische Zubereitung als pharmazeutisch verträgliche Öl-in-Wasser-Emulsion zur intravenösen Infusion vorliegt.

3. Taxane enthaltende pharmazeutische Zubereitung nach 1. oder 2., wobei die Partikelgröße der Fettpartikel überwiegend < 5µm ist, bevorzugt < 1,5µm.

4. Taxane enthaltende pharmazeutische Zubereitung nach einer oder mehreren der in 1. – 3. beschriebenen, wobei die Partikelgröße der Fettpartikel im Mittel zwischen 0,2µm und 1 µm, bevorzugt 0,2 bis 0,6 µm beträgt.

5. Taxane enthaltende pharmazeutische Zubereitung nach einer oder mehreren der in 1. – 4. beschriebenen, wobei als Taxane Paclitaxel und/oder Docetaxel eingesetzt werden.

6. Taxane enthaltende pharmazeutische Zubereitung nach einer oder mehreren der in 1. – 5. beschriebenen, wobei die Taxane in einer pharmazeutisch wirksamen und verträglichen Konzentration von 0,1 – 3 mg/ml, bevorzugt von 0,2 – 1,5 mg/ml vorliegen.

7. Taxane enthaltende pharmazeutische Zubereitung nach einer oder mehreren der in 1. – 6. beschriebenen, wobei die Triglyceride aus Fettsäuren mit 4 – 24 Kohlenstoffatomen, bevorzugt mit 6 – 22 Kohlenstoffatomen bestehen.

8. Taxane enthaltende pharmazeutische Zubereitung nach einer oder mehreren der in 1. – 7. beschriebenen, wobei als Triglyceride Tributyrin und/oder Tricaproin und/oder Tricaprolin und/oder Tricaprin und/oder mittelkettige Triglyceride mit vorwiegend Caprylsäure und Caprinsäure und/oder Sojaöle und/oder Olivenöle, und/oder Diestelöle und/oder Maiskeimöle und/oder Weizenkeimöle und/oder

Sonnenblumenöle und/oder Fischöle und/oder Triolein und/oder Trilinolein enthalten sind.

9. Taxane enthaltende pharmazeutische Zubereitung nach einer oder mehreren der in 1. – 8. beschriebenen, wobei die Triglyceride in einem Anteil von 1 – 60 %, bevorzugt 3- 40 %, des Gesamtgewichtes in der pharmazeutischen Zubereitung vorliegen.

10. Taxane enthaltende pharmazeutische Zubereitung nach einer oder mehreren der in 1. – 9. beschriebenen, wobei das 3-sn-Phosphatidylcholin in Form von 3-sn-Phosphatidylcholin enthaltenden Substanzen vorliegt und daß vorzugsweise die 3-sn-Phosphatidylcholin enthaltende Substanz Eilecithin und/oder Sojalecithin (Sojaphosphatid) ist.

11. Taxane enthaltende pharmazeutische Zubereitung nach einer oder mehreren der in 1. – 10. beschriebenen, wobei das verwendete Eilecithin und/oder Sojalecithin einen Anteil von 60 – 90 Gew.-% 3-sn-Phosphatidylcholin enthält, wobei Eilecithin besonders bevorzugt ist.

12. Taxane enthaltende pharmazeutische Zubereitung nach einer oder mehreren der in 1. – 11. beschriebenen, wobei das verwendete 3-sn-Phosphatidylcholin teilweise oder vollständig hydriert ist.

13. Taxane enthaltende pharmazeutische Zubereitung nach einer oder mehreren der in 1. – 12. beschriebenen, wobei der Gehalt an 3-sn-Phosphatidylcholin in der pharmazeutischen Zubereitung 0,2 – 4 Gew.-%, bevorzugt 0,4 – 2,5 Gew.-% beträgt und daß der Gehalt der 3-sn-Phosphatidylcholin enthaltenden Substanzen in der pharmazeutischen Zubereitung 0,4 – 7,0 Gew.-%, bevorzugt 0,6 – 4 Gew.-% beträgt.

14. Taxane enthaltende pharmazeutische Zubereitung nach einer oder mehreren der in 1. – 13. beschriebenen, wobei als pharmazeutisch verträgliche freie Fettsäuren

gesättigte und/oder ungesättigte Fettsäuren und/oder Alkalisalze, bevorzugt mit 6-24 Kohlenstoffatomen, enthalten sind, wobei vorzugsweise als pharmazeutisch verträgliche Fettsäuren Ölsäure und/oder Palmitinsäure und/oder Palmitoleinsäure und/oder Linolsäure und/oder Linolensäure und/oder deren Alkalisalze, bevorzugt Kalium- und/oder Natriumsalze verwendet werden.

15. Taxane enthaltende pharmazeutische Zubereitung nach einer oder mehreren der in 1. – 14. beschriebenen, wobei der Gehalt an freien Fettsäuren und/oder deren Alkalisalzen 0,01 – 0,2 Gew.-%, bevorzugt 0,02 – 0,1 Gew.-% beträgt.

16. Taxane enthaltende pharmazeutische Zubereitung nach einer oder mehreren der in 1. – 15. beschriebenen, wobei die pharmazeutische Zubereitung zusätzlich Substanzen wie Glycerin und/oder Glukose und/oder Sorbit und/oder Fruktose in einer solchen Menge enthält, um die pharmazeutische Zubereitung blutisoton zu machen.

17. Taxane enthaltende pharmazeutische Zubereitung nach einer oder mehreren der in 1. – 16. beschriebenen, wobei die pharmazeutische Zubereitung Phosphatidylethanolamin in einer Menge von 0,01 – 2,0 Gew.-% enthält.

PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung einer Taxane enthaltenden pharmazeutischen Zubereitung in Form einer stabilen und sterilen Öl-in-Wasser-Emulsion mit folgenden Schritten:

 a) Lösen der Taxane in einem Lösungsmittel, bevorzugt Alkoholen,
 b) Vermischen mit einem oder mehreren Triglyceriden von Fettsäuren mit 4-24 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 6 – 22 Kohlenstoffatomen und anschließender Entfernung des Lösungsmittels,
 c) Zugabe eines Gemischs aus 3-sn-Phosphatidylcholinen und/oder Phosphatidylethanolamin und Alkalisalzen freier Fettsäuren in Wasser, um eine Rohemulsion zu bilden, und
 d) Homogenisierung der Rohemulsion zu einer Emulsion.

2. Verfahren nach Anspruch 1, wobei die Partikelgröße in der Emulsion weniger als 5µm, insbesondere weniger als 1,5 µm, beträgt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2,
 dadurch gekennzeichnet,
 daß die Alkalisalze freier Fettsäuren in situ durch Umsetzung von Alkalihydroxiden mit freien Fettsäuren hergestellt werden.

4. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche,
 dadurch gekennzeichnet,
 daß das Gemisch aus Taxanen, Triglyceriden, Phosphatidylcholin und/oder Phosphatidylethanolamin und Wasser bereits 0,01 – 0,15 % an freien natürlichen Fettsäuren und/oder deren Alkalisalzen enthält und dieses Gemisch mittels einer Alkalilauge vor der Emulgierung auf einen pH-Wert von 5 – 10, bevorzugt 7 – 9, eingestellt wird.

5. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Alkalisalze freier Fettsäuren verwendet werden, um die Emulsion auf einen pH-Wert von 5 – 10, bevorzugt 7,0 – 9,0 einzustellen.

6. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zur Herstellung der pharmazeutischen Zubereitung im wesentlichen sauerstoffreie Lösungen verwendet werden.

7. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß zusätzlich Glycerin und/oder Glukose und/oder Sorbit und/oder Xylit und/oder Fruktose in Mengen verwendet werden, die geeignet sind, die pharmazeutische Zubereitung isoton zu machen.

8. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß durch intensives Rühren zunächst eine Rohemulsion hergestellt wird und anschließend die endgültige Emulgierung in einem Hochdruck-Homogenisator bei Drücken zwischen 100 – 600 bar erfolgt, wobei vorzugsweise der Hochdruck-Homogenisator mindestens 3 Kolben besitzt.

9. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Sterilisation der pharmazeutischen Zubereitung durch Hitzesterilisation erfolgt.

10. Verfahren nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Sterilisation der pharmazeutischen Zubereitung durch Hitzesterilisation in einem Rotationsautoklaven erfolgt.

11. Verwendung der pharmazeutischen Zubereitung nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche zur intravenösen Applikation, vorzugsweise zur intravenösen Injektion und/oder Infusion.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int ational Application No
PCT/EP 00/00007

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K31/337 A61K9/107

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5 616 330 A (KAUFMAN ROBERT J ET AL) 1 April 1997 (1997-04-01) cited in the application column 1, line 65 -column 2, line 16 column 2, line 23 - line 32 column 2, line 41 - line 60 column 3, line 31 - line 51 column 4, line 26 - line 46; claims 1-8,12-16,19-35; example 1 ---	1-11
A	DE 195 37 012 A (DIETL HANS) 10 April 1997 (1997-04-10) column 2, line 36 - line 45 column 3, line 1 - line 39 column 3, line 46 - line 51; claims 1-5; example 3 --- -/--	1-11

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

° Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
28 April 2000	08/05/2000

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Marttin, E

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Im ıtional Application No
PCT/EP 00/00007

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
T	WO 00 16770 A (DIETL HANS) 30 March 2000 (2000-03-30) page 7, line 13 - line 16 page 7, line 28 -page 8, line 3 page 8, line 24 - line 33 page 9, line 9 - line 16 page 9, line 32 - line 35 page 10, line 10 -page 13, last line page 21, line 1 - last line; claims; examples -----	1-11

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP 00/00007

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Observation: Although Claim 11 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out and was based on the cited effects of the composition.

2. [] Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. [] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. [] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. [] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[] No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In ational Application No
PCT/EP 00/00007

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5616330 A	01-04-1997	AU 690299 B	23-04-1998
		AU 2872095 A	16-02-1996
		CA 2194226 A	01-02-1996
		EP 0768876 A	23-04-1997
		IL 114212 A	14-07-1999
		JP 10502921 T	17-03-1998
		WO 9602247 A	01-02-1996
DE 19537012 A	10-04-1997	WO 9712626 A	10-04-1997
		EP 0859626 A	26-08-1998
		JP 11512727 T	02-11-1999
WO 0016770 A	30-03-2000	DE 19843968 A	13-04-2000

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte .donales Aktenzeichen
PCT/EP 00/00007

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K31/337 A61K9/107

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	US 5 616 330 A (KAUFMAN ROBERT J ET AL) 1. April 1997 (1997-04-01) in der Anmeldung erwähnt Spalte 1, Zeile 65 -Spalte 2, Zeile 16 Spalte 2, Zeile 23 - Zeile 32 Spalte 2, Zeile 41 - Zeile 60 Spalte 3, Zeile 31 - Zeile 51 Spalte 4, Zeile 26 - Zeile 46; Ansprüche 1-8,12-16,19-35; Beispiel 1 ---	1-11
A	DE 195 37 012 A (DIETL HANS) 10. April 1997 (1997-04-10) Spalte 2, Zeile 36 - Zeile 45 Spalte 3, Zeile 1 - Zeile 39 Spalte 3, Zeile 46 - Zeile 51; Ansprüche 1-5; Beispiel 3 --- -/--	1-11

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

[X] Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
28. April 2000	08/05/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk Tel. (+31–70) 340–2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31–70) 340–3016	Marttin, E

1

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (Juli 1992)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 00/00007

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
T	WO 00 16770 A (DIETL HANS) 30. März 2000 (2000-03-30) Seite 7, Zeile 13 - Zeile 16 Seite 7, Zeile 28 -Seite 8, Zeile 3 Seite 8, Zeile 24 - Zeile 33 Seite 9, Zeile 9 - Zeile 16 Seite 9, Zeile 32 - Zeile 35 Seite 10, Zeile 10 -Seite 13, letzte Zeile Seite 21, Zeile 1 - letzte Zeile; Ansprüche; Beispiele -----	1-11

1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 00/00007

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. [X] Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich

Bemerkung: Obwohl der Anspruch 11 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers bezieht, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Zusammensetzung.

2. [] Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich

3. [] Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. [] Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.

2. [] Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.

3. [] Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.

4. [] Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

[] Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.

[] Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Int. .tionales Aktenzeichen
PCT/EP 00/00007

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 5616330 A	01-04-1997	AU 690299 B	23-04-1998
		AU 2872095 A	16-02-1996
		CA 2194226 A	01-02-1996
		EP 0768876 A	23-04-1997
		IL 114212 A	14-07-1999
		JP 10502921 T	17-03-1998
		WO 9602247 A	01-02-1996
DE 19537012 A	10-04-1997	WO 9712626 A	10-04-1997
		EP 0859626 A	26-08-1998
		JP 11512727 T	02-11-1999
WO 0016770 A	30-03-2000	DE 19843968 A	13-04-2000

THIS PAGE BLANK (USPTO)